

## 비타민 D와 당뇨병

인제대학교 의과대학 내과학교실

노정현

Vitamin D and Diabetes Mellitus

Jung Hyun Noh

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

최근 여러 연구에서 비타민 D, 칼슘 및 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)과 당뇨병이 연관이 있음이 밝혀지고 있다. 비타민 D와 칼슘을 보충하는 것이 내당능장애 환자에서 공복혈당을 감소시키고 인슐린저항성을 개선시킨다는 보고가 있으며<sup>1)</sup>, 제1형 당뇨병을 예방하는 효과도 보고되었다<sup>2,3)</sup>. 이러한 연구 결과들이 당뇨병 예방 및 치료에서 비타민 D의 이용 가능성을 보여준다.

비타민 D는 주로 등푸른 생선, 계란 노른자에 풍부하며, 비타민 D 필요량 중 실제로 음식에서 섭취되는 것은 소량이고 대부분은 피부에서 합성된다. 비타민 D는 주로 골대사에 관여하지만 그 외 여러 장기에 작용하는 것으로 알려져 칼슘대사뿐만 아니라 다른 효과도 가지고 있을 것으로 여겨져 왔다. 실제로 비타민 D 수용체는 뼈, 신장, 골격근, 심장, 평활근, 내장 상피세포, 위장, 간, 피부, 두피세포, 지방, 췌장 베타세포, 갑상선, 부갑상선, 부신, 뇌하수체, 면역세포, 뇌, 전립선, 난소, 등의 인체 거의 모든 조직에 존재한다.

비타민 D는 특히 면역반응에 영향을 있다는 것이 여러 연구에서 증명되어 있다. 비타민 D 수용체가 면역세포에서 발현하고<sup>4)</sup>, 생체 외 실험에서 비타민 D가 시토카인을 억제하여 수지상 세포(dendritic cell) 분열을 억제하고 조절 T 세포(regulatory T cell)를 자극하는 것으로 나타났다<sup>5)</sup>. 또한 대식세포는 1 $\alpha$ -hydroxylase를 포함하고 있으며<sup>6)</sup>, 이는 PTH가 아니라 염증매개체에 의해 자극된다<sup>7)</sup>. 비타민 D는 제1형 당뇨병 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있는 IFN $\gamma$ 와 IL-2를 억제하고<sup>8)</sup> 이러한 항염증 반응을 통해 췌도세포 사멸을 줄이는 결과를 보였다<sup>10)</sup>. 이러한 비타민 D의 면역체계에 대한 역할, 특히 항염증 작용으로 미루어보아 비타민 D가 제1형 당뇨병의 발생에 영향을 미칠 수 있을 것으로 추측해 볼 수 있다.

실제로 몇몇 관찰연구에서 제1형 당뇨병의 발생률이 지

역적, 계절적 관계가 있음이 보고된 바 있다<sup>11-13)</sup>. 영아에서 비타민 D의 섭취가 많을수록 제1형 당뇨병 발병이 적다는 연구결과가 있으며<sup>14)</sup>, 한 연구에서는 소아에서 비타민 D를 보충 받은 경우 제1형 당뇨병의 발생 위험이 33% 감소하였다<sup>3)</sup>. 또한 임신 중 산모의 비타민 D 보충이 췌도세포 자가 면역 발생에 예방효과를 보였다<sup>15)</sup>. 성인을 대상으로 한 전향 연구에서는 칼시트리올 투여가 제1형 당뇨병에서 인슐린 요구량을 일시적으로 감소시키는 결과를 보였다<sup>16)</sup>.

비타민 D는 인슐린 분비와 인슐린감수성에도 영향을 있는 것으로 알려져 있다. 췌장의 췌도세포에 비타민 D 수용체와 비타민 D 의존 칼슘 결합 단백질(vitamin D dependent calcium-binding protein, CaBP)이 모두 존재하여<sup>17,18)</sup>, 인슐린 분비에 비타민 D가 관여한다는 것을 추측할 수 있다. 비타민 D 결핍 쥐에서는 인슐린 분비가 감소되어 있고, 이 쥐에게 비타민 D를 주입한 후 인슐린 분비가 증가한다<sup>19)</sup>. 이러한 비타민 D의 효과는 세포 외 칼슘농도의 변화 때문이거나 혹은 칼슘농도와는 무관한 독립적인 역할일 수 있다. 비타민 D 수용체 기능장애를 가진 쥐에서 인슐린 분비가 감소하고 혈당이 상승함은<sup>20)</sup> 비타민 D가 독립적으로 인슐린분비에 영향을 미침을 뒷받침한다. 비타민 D 결핍은 부갑상선호르몬 분비를 증가시키는데, 이러한 부갑상선호르몬 과다 상태는 역설적으로 세포 내 칼슘농도를 증가시켜 인슐린 분비 자극에 필요한 칼슘 신호를 떨어뜨려 인슐린 분비를 억제할 수 있다. 비타민 D가 어떠한 기전으로 인슐린 분비를 떨어뜨리는가에 대한 기전으로 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

비타민 D는 염증반응에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데<sup>5-10)</sup>, 염증반응은 인슐린저항성의 중요한 발생기전이다. 비타민 D 결핍은 비만 및 제2형 당뇨병과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 비타민 D가 결핍된 비만한 사람에서는

부갑상선호르몬이 증가되어 있는데, 증가된 부갑상선호르몬은 인슐린감수성을 감소시킨다. 부갑상선호르몬의 증가가 인슐린저항성을 증가시키는 기전을 “칼슘 파라독스”라는 가설로 설명하기도 하는데, 인슐린 표적기관 세포 내 적절한 칼슘 농도를 유지하는 것이 인슐린 기능에 중요한 역할을 하며, 세포내 칼슘농도가 증가하면 세포에서 인슐린 반응이 감소하게 된다. “칼슘 파라독스”는 비타민 D 결핍과 저칼슘혈증에 의해 증가한 부갑상선호르몬이 역설적으로 세포 내 칼슘 농도를 증가시켜 인슐린의 작용을 억제한다는 것이다<sup>21)</sup>. 하지만 비타민 D가 인슐린저항성을 개선시키는 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

비타민 D가 제2형 당뇨병의 중요한 병인인 인슐린분비능과 인슐린저항성에 영향을 미치므로 제2형 당뇨병 발병에 비타민 D가 관여할 것이라는 것을 추측해 볼 수 있다. 대단위의 무작위 임상시험에서 칼슘과 비타민 D를 보충하는 것이 당뇨병 발병 위험을 감소시키는 결과를 보여<sup>11,22)</sup>, 칼슘과 비타민 D가 당뇨병 예방과 치료에 역할을 할 수 있다는 가능성을 제시하였다. 실제로 비타민 D 결핍이 있는 내당능장애나 제2형 당뇨병환자에서 비타민 D를 보충시킨 결과 인슐린 분비와 당대사를 개선시키고 당화혈색소를 감소시켰다는 연구결과들이 있다<sup>23-25)</sup>.

본 학회지에 게재된 Choi 등의 연구에서는 12주간의 칼슘과 비타민 D 섭취에 대한 영양교육이 인슐린저항성을 개선하고 혈당을 떨어뜨리는 효과를 보였다<sup>26)</sup>. 이 연구는 비타민 D 결핍이 있는 당뇨병환자를 대상으로 비타민 D 보충을 위한 노력이 인슐린저항성에 영향을 미치는가를 조사한 국내 첫 연구이다. Choi 등은 이 연구에서 기존의 연구들에서 보였던 비타민 D의 인슐린저항성 개선효과를 다시 증명하였으며, 특히 직접 비타민 D제제를 보충하지 않고 영양교육을 통해 비타민 D 보충효과를 증명하였다는 의미가 있다. 전체 인구에서 비타민 D 결핍의 빈도가 상당히 높은 점을 생각한다면 이러한 연구결과는 비타민 D와 칼슘 섭취에 대한 임상영양요법을 통한 당뇨병의 예방 및 치료 효과를 기대할 수 있는 기초 연구라 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B: *The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. Diabetes Care* 30:980-6, 2007
2. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G: *Use of cod*

- liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. Diabetologia* 43:1093-8, 2000
3. The EURODIAB Substudy 2 Study Group: *Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia* 42:51-4, 1999
4. Mauricio D, Mandrup-Poulsen T, Nerup J: *Vitamin D analogues in insulin-dependent diabetes mellitus and other autoimmune diseases: a therapeutic perspective. Diabetes Metab Rev* 12:57-68, 1996
5. Zella JB, DeLuca HF: *Vitamin D and autoimmune diabetes. J Cell Biochem* 88:216-22, 2003
6. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J, Rutgeerts O, Saint-Arnaud R, Bouillon R, Mathieu C: *Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. Clin Exp Immunol* 120: 139-46, 2000
7. Rigby WF: *The immunobiology of vitamin D. Immunol Today* 9:54-8, 1988
8. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW: *1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A* 84:3385-9, 1987
9. Rigby WF, Denome S, Fanger MW: *Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. J Clin Invest* 79:1659-64, 1987
10. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, Gmyr V, Bouckenoghe T, Dubois M, Pattou F: *1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. Endocrinology* 143:4809-19, 2002
11. Webb AR, Kline L, Holick MF: *Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab* 67:373-8, 1988

12. Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR: *Location and vitamin D synthesis: is the hypothesis validated by geophysical data?* *J Photochem Photobiol B* 86:234-9, 2007
13. Karvonen M, Jäntti V, Muntoni S, Stabilini M, Stabilini L, Muntoni S, Tuomilehto J: *Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia.* *Diabetes Care* 21:1101-9, 1998
14. Zipitis CS, Akobeng AK: *Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis.* *Arch Dis Child* 93:512-7, 2008
15. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM: *In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children.* *Diabetes Care* 26:3237-42, 2003
16. Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, Anguissola GB, Visalli N, Suraci C, Matteoli MC, Patera IP, Cavallo MG, Bizzarri C, Pozzilli P; IMDIAB Group: *The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes.* *Diabet Med* 23:920-3, 2006
17. Morrissey RL, Bucci TJ, Richard B, Empson N, Lufkin EG: *Calcium-binding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas.* *Proc Soc Exp Biol Med* 149:56-60, 1975
18. Ishida H, Norman AW: *Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas.* *Mol Cell Endocrinol* 60:109-17, 1988
19. Cade C, Norman AW: *Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat.* *Endocrinology* 120:1490-7, 1987
20. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG: *Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor.* *FASEB J* 17:509-11, 2003
21. Fujita T, Palmieri GM: *Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload.* *J Bone Miner Metab* 18:109-25, 2000
22. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS; Women's Health Initiative Investigators: *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative.* *Diabetes Care* 31:701-7, 2008
23. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R: *The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients.* *Int J Clin Pract* 57:258-61, 2003
24. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer EB, Gordon C, Olukoga AO, Boulton AJ: *Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D.* *Postgrad Med J* 70:440-3, 1994
25. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis.* *J Clin Endocrinol Metab* 92:2017-29, 2007
26. Choi YM, Lee JH, Han JS: *Effects of vitamin D and calcium intervention on the improvement of resistance in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Korean Diabetes J* 33:324-34, 2009